

⑬ Int. Cl.⁴A 61 K 31/44
9/28

識別記号

庁内整理番号

7252-4C
6742-4C

⑭ 公開 昭和62年(1987)11月10日

審査請求 有 発明の数 2 (全14頁)

⑮ 発明の名称 内服用新規医薬製剤

⑯ 特 願 昭62-108762

⑰ 出 願 昭62(1987)4月30日

優先権主張 ⑱ 1986年4月30日 ⑲ イギリス(GB) ⑳ 8610572

⑳ 発 明 者 クット イングマル スウェーデン国、エスー435 00 ミヨルンリユツケ、ヴ
レヨーググレーン イオリンベージェン2デー

㉑ 発 明 者 オーケ グンナル ビ スウェーデン国、エスー434 00 クングスバツカ、スネ
ールブランド ドロツベージェン 6

㉒ 発 明 者 安 村 満 西宮市松園町5丁目37

㉓ 発 明 者 森 垣 聡 兵庫県多可郡八千代町中野間275-84

㉔ 出 願 人 吉富製薬株式会社 大阪市東区平野町3丁目35番地

㉕ 出 願 人 藤沢薬品工業株式会社 大阪市東区道修町4丁目3番地

㉖ 代 理 人 弁理士 高 島 一

最終頁に続く

明 細 書

1. 発明の名称

内服用新規医薬製剤

2. 特許請求の範囲

(1) 活性成分としてオメブラゾールを含有する経口医薬製剤において、オメブラゾールとアルカリ反応化合物とを含むか、またはオメブラゾールのアルカリ塩と任意にアルカリ反応化合物とを含む核部分、および該核部分の上に、1層以上の不活性中間被覆層とから構成されており、前記中間被覆層は、水溶性ないし水で急速に分解する錠剤の賦形剤、または重合体で水溶性のフィルム形成化合物と、任意にpH緩衝性アルカリ化合物とからなり、かつアルカリ反応性核部分と腸溶皮膜である外層との間にあることを特徴とする、経口医薬製剤。

(2) 前記中間被覆層が1種以上の酸化マグネシウム、水酸化マグネシウムまたは複合物質 ($Al_2O_3 \cdot 6MgO \cdot CO_2 \cdot 12H_2O$ または $MgO \cdot Al_2O_3 \cdot 2SiO_2 \cdot nH_2O$) (但し、式中 n は2未満の非整数である)

からなることを特徴とする特許請求の範囲第(1)項記載の製剤。

(3) 前記中間被覆層が2層以上からなることを特徴とする特許請求の範囲第(1)項記載の製剤。

(4) 前記中間被覆層がヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースまたはポリビニルピロリドンからなることを特徴とする特許請求の範囲第(3)項記載の製剤。

(5) 前記アルカリ核部分がオメブラゾールと、オメブラゾールの微小周囲を7~12のpH値とするpH緩衝性アルカリ化合物からなることを特徴とする特許請求の範囲第(1)項記載の製剤。

(6) 前記アルカリ化合物が1種以上の、酸化マグネシウム、水酸化マグネシウム、炭酸マグネシウム、水酸化アルミニウム、炭酸、炭酸またはクエン酸の各アルミニウム塩、カルシウム塩、ナトリウム塩またはカリウム塩、複合アルミニウム/マグネシウム化合物: $Al_2O_3 \cdot 6MgO \cdot CO_2 \cdot 12H_2O$ または $MgO \cdot Al_2O_3 \cdot 2SiO_2 \cdot nH_2O$ (但し、 n は2未満の非整数) からなることを特徴とする特許請

求の範囲第(5)項記載の製剤。

(7) 前記アルカリ核部分がオメブラゾールのナトリウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩、カルシウム塩またはアンモニウム塩のようなアルカリ塩からなることを特徴とする特許請求の範囲第(1)項記載の製剤。

(8) 前記アルカリ核部分が不活性アルカリ化合物と混合されたオメブラゾールのアルカリ塩からなることを特徴とする特許請求の範囲第(7)項記載の製剤。

(9) 前記腸溶皮膜がヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、セルロースアセテートフタレート、メタクリル酸/メタクリル酸メチルエステル共重合体またはポリビニルアセテートフタレートからなり、任意に可塑剤を含むことを特徴とする特許請求の範囲第(1)項記載の製剤。

04 オメブラゾールを含む最終投薬形の水分量が1.5重量%を超えないことを特徴とする特許請求の範囲第(1)項記載の製剤。

00 オメブラゾールに1種以上のアルカリ反応

作用を示し (Lancet, Nov. 27, 1982, p.1223 ~ 1224)、胃、十二指腸潰瘍の治療に使用することができる。しかしながら、オメブラゾールは酸反応媒体や中性媒体で分解/変換を受ける。4より小さいpH値の水溶液でのオメブラゾールの半減期は10分より短い。また中性のpH値では分解は急速に進み、例えばpH=7ではオメブラゾールの半減期は約14時間であるのに対し、高pH値では溶液中での安定度はずっと良い(Pilbrant, Cederberg: Scand. J. Gastroenterology, 1985; 20 (suppl.108) p.113-120)。安定度の側面は固相でも同様である。オメブラゾールの分解は酸性反応化合物によって接触され、アルカリ性反応化合物との混合物で安定化される。オメブラゾールの安定度は湿気や有機溶媒によっても影響される。

オメブラゾールの安定性についていわれていることから、小腸に分解せずに到達するためにはオメブラゾールの経口投薬形は酸性、反応性の胃液との接触から保護しなければならないことは明らかである。

化合物を混合した核部分またはオメブラゾールのアルカリ塩に任意に1種以上のアルカリ反応化合物を混合した核部分を、1層以上の不活性中間被覆層で被覆し、その後、核中間被覆層を有する核部分をさらに腸溶皮膜で被覆することからなる、オメブラゾールを含有する経口医薬組成物を調製する方法。

3. 発明の詳細な説明

(産業上の利用分野)

本発明は経口投与用のオメブラゾールを含有する新規安定な医薬製剤、かかる製剤の製造方法ならびにその使用時、胃酸の分泌に影響を与え、胃腸細胞保護効果を与える方法に関する。

(従来技術)

たとえば EPA1 0 005 129 からは、オメブラゾール、すなわち5-メトキシ-2-((4-メトキシ-3,5-ジメチル-2-ピリジニル)メチル)スルフィニル)-1H-ベンズイミダゾールは胃酸分泌の強力な抑制剤であることが知られている。オメブラゾールは胃液の分泌に対して強力な抑制

ヒトの薬学研究において、オメブラゾールの製剤投薬形からの解離速度はオメブラゾールの一般循環系への総吸収度に影響しうることが分かった(Pilbrant, Cederberg: Scand. J. Gastroenterology, 1985; 20(suppl. 108) p.113-120)。充分生体で有効なオメブラゾールの投薬形は胃腸管の中央に近い部分で急速に活性薬品を解離しなければならない。

オメブラゾールを酸性の胃液との接触から防ぐようなオメブラゾールの製剤投薬形を得るためには、核部分は腸溶皮膜で被覆されなければならない。従来の腸溶皮膜は、しかしながら、酸性化合物で作られている。もしそのような従来の腸溶皮膜で被われるならば、オメブラゾールはそれとの直接、間接の接触によって急速に分解し、その結果その製剤はひどく変色し、時間の経過とともにオメブラゾール含量を失う。

貯蔵安定性を向上させるためには、オメブラゾールを含む核部分はアルカリ反応成分をも含まなければならない。そのようなアルカリ性核部分が

或る量の従来の腸溶皮膜用ポリマー、たとえばセルロースアセテートフタレート—それはその皮膜と核に含まれる活性医薬品との小腸の中央部での溶解を可能にするが—で腸溶皮膜を施されるとき、それは胃液、水を腸溶皮膜を通して核部分内にある程度拡散させることもでき、その間、その投薬形は小腸に注がれる迄は胃の中に存在する。胃液の拡散水は腸溶皮膜層の極めて近くで核部分を溶解し、そこで被覆投薬形の内部でアルカリ溶液を形成する。このアルカリ溶液は腸溶皮膜と干渉し、最終的にはそれを溶解する。

オメブラゾールの腸溶皮膜を施した投薬形は上に引用した Scand. J. Gastroenterology, 1985; 20(suppl.) 113-120頁にPilbrantとCederbergによって報告された。この文献は従来の腸溶皮膜を施した投薬形を述べており、それが臨床研究には受容できる貯蔵安定性を持つと述べている。この投薬形の安定性は市販される製剤の投薬形に要求される長期貯蔵の間には不十分であることが後になって分かった。

ない、というのはセルロースアセテートフタレート(CAP)のような物質とオメブラゾールとの直接接触がオメブラゾールの分解と変色を惹き起こすからである。

DE-B2 23 36 218 は1種以上の従来の腸溶皮膜ポリマーと1種以上の不溶性セルロース誘導体との混合物からなる透析膜を製造する方法を記載する。この様な膜は胃液中でオメブラゾールを適切に保護しない。

DE-A1 1 204 363 は3層被覆方法を説明する。第1層は胃液で溶解するが、腸液では不溶性である。第2層はpHに係わりなく水溶性であり、第3層は腸溶皮膜である。DE-A1 1 617 615に記載された製剤法のみならず、この製剤法もまた胃液中では溶けないが腸液中ではゆっくり溶ける投薬形をもたらす。このような製剤法はオメブラゾールには用いることができず、この場合、小腸での医薬品の急速な解離が必要とされる。

DE-A1 12 04 363 は回腸での医薬品の解離を達成するために3層を被覆することを述べているが、

もしオメブラゾールを従来通りに調製するならば、特に耐湿性の点で、安定性は満足できないものである。その不都合をできるだけ少なくするために特殊な防湿包装が採用された。しかしながらこれは今日の医薬品流通システムではその問題点に対する満足すべき解決を何らもたらさないのみならず、コストの増大に導く。この様な事情から、安定性の良いオメブラゾールの新規な腸溶製剤の開発が要請されていた。

DE-A1 3 046 559 には投薬形に被覆する方法が記載されている。最初、投薬形は微結晶性セルロースを含む水不溶性層で、次いで結腸で活性医薬を解離する投薬形を達成するために第2腸溶皮膜で、被覆される。この製剤方法では、オメブラゾールが小腸で所望の解離を行わないであろう。

US-A 2 540 979は腸溶皮膜を施した経口投薬形を記載しているが、それによれば、腸溶皮膜は水不溶性「ワックス」層の第2および/または第1コーティングと組み合わせられている。この調製方法はオメブラゾールを含む核部分には適用でき

このような目的は本発明の範囲外である。

GB-A1 485 676 は活性医薬および泡起系、たとえば炭酸塩および/または重炭酸塩と製薬上受容される酸との組み合わせ、を含む核に腸溶皮膜を施すことにより小腸内で泡立つような製剤を得る方法を述べている。この製剤はオメブラゾールを含む医薬品投薬形には採用することができない、というのは核の中のオメブラゾールと接する酸の存在がオメブラゾールの分解をもたらすことになるからである。

W0/85/03436 は一定のpHと一定の拡散速度を保持するために、たとえば磷酸二水素ナトリウムのような緩衝剤成分を混合した活性医薬を含む核部分が、拡散を制御する第1コーティングで被覆された医薬製剤を記載する。この製剤は小腸での迅速な解離が望ましい場合、オメブラゾールに採用できない。腸溶皮膜を核部分に直接適用することはまた、オメブラゾールを含むそのような投薬形の貯蔵安定性に悪影響を与える。

(発明が解決しようとする問題点)

このようにオメブラゾール製剤の安定性は充分なものではなく、また耐湿性に乏しいため、従来は特殊な防湿包装が施されていたが、このような方法は現実の医薬の流通状態を考えると必ずしも万全なものとはいえず、かつ特殊な防湿包装の使用は経済上不利である。従って、安定性のよいオメブラゾール腸溶性製剤の開発が必要であった。

本発明の目的は酸媒体中で耐溶解性であり、中性からアルカリ性媒体中で迅速に溶解し、長期貯蔵中安定性の良い、腸溶皮膜を施したオメブラゾールの投薬形を提供することである。

(問題点を解決するための手段)

本発明の新規投薬形は次のような特徴を有する。即ちオメブラゾールをアルカリ化合物と混合し、またはオメブラゾールのアルカリ塩を任意にアルカリ化合物と混合したものからなる核部分を2以上の層(特に、2または3層)で被覆し、その場合第1層/複数の第1層は水溶性であるか、水で急速に分解し、非酸性かまたは不活性の製薬上受容できる物質から成っている。この第1層はアル

ウムまたは複合物質、たとえば $Al_2O_3 \cdot 6H_2O \cdot CO_2 \cdot 12H_2O$ ($Mg \cdot Al_2(OH)_4CO_3 \cdot 4H_2O$)、 $MgO \cdot Al_2O_3 \cdot 2SiO_2 \cdot nH_2O$ (但し、 n は2未満の非整数)または類似化合物;有機pH緩衝剤、たとえばトリヒドロキシメチルアミノメタンまたは他の類似の製薬上受容されるpH緩衝剤の中から選ぶことができるが、これらに限定されるものではない。粉末混合物の安定な高pH値はオメブラゾールのアルカリ反応性塩、たとえばオメブラゾールのナトリウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩、カルシウム塩等を用いることにより達成することができるが、これらの物質はたとえばEP-A2-124 495に、単独または既述のように慣用の緩衝剤との組み合わせの形で記載されている。

粉末混合物は次いで慣用の製薬工程で小球、例えばベレット、錠剤、軟または硬ゼラチンカプセルに調製される。ベレット、錠剤、ゼラチンカプセルは次の加工のための核部分として使用される。

分離層

オメブラゾールを含有するアルカリ反応性核部

カリ性核部分を腸溶皮膜である外層から分離する。最後の腸溶皮膜を施された投薬形は、長期貯蔵中その投薬形の良い安定性を得るために適当な方法で処理されて、水分を極く低レベルに減らしている。

核部分

最終混合物における好ましい濃度のオメブラゾールを得るために、オメブラゾールは不活性の、好ましくは水溶性の、慣用の医薬成分と、そしてアルカリ反応性または不活性の、製薬上受容される物質(それは水が混合物の粒子に吸着されるかまたは少量の水が混合物に添加されるとき、各オメブラゾール粒子の回りに $pH=7$ 以上、好ましくは $pH=8$ 以上の“局所的 pH (micro- pH)”を作り出す)と混合される。このような物質は磷酸、炭酸、クエン酸または弱い無機酸または有機酸のナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩、アルミニウム塩;制酸製剤に普通使用される物質、たとえば水酸化アルミニウム、水酸化カルシウム、水酸化マグネシウム等;酸化マグネシ

分は遊離のカルボキシル基を含む腸溶皮膜ポリマーから分離しなければならない、そのポリマーはさもないと被覆工程中または貯蔵中にオメブラゾールの分解/変色を引き起こすからである。次に分離層と称する中間被覆層はまたpH緩衝帯の作用をするが、その中で、外側からアルカリ核部分内に拡散する水素イオンは、そのアルカリ核部分から被覆された物質の表面へ拡散する水酸イオンと反応することができる。分離層のpH緩衝性はさらにその層に、通常の制酸製剤の調製に使用される化合物群、たとえば酸化マグネシウム、水酸化マグネシウム、炭酸マグネシウム、水酸化アルミニウム、水酸化カルシウム、炭酸アルミニウム、炭酸カルシウム、ケイ酸アルミニウム、ケイ酸カルシウム;アルミニウム/マグネシウム複合物質、たとえば $Al_2O_3 \cdot 6H_2O \cdot CO_2 \cdot 12H_2O$ ($Mg \cdot Al_2(OH)_4CO_3 \cdot 4H_2O$)、 $MgO \cdot Al_2O_3 \cdot 2SiO_2 \cdot nH_2O$ (n は前記と同意義)または類似化合物;あるいは他の製薬上受容されるpH緩衝剤、たとえば磷酸、クエン酸または他の適当な弱無機または有機酸のナトリ

ウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩、アルミニウム塩から選ばれた物質を導入することにより強化することができる。

分離層は1以上の水溶性不活性層からなり、任意にpH緩衝性化合物を含んでいる。

分離層は核部分—ベレットまたは錠剤—に対し、慣用のコーティング方法により、適当なコーティング用パンかまたはコーティング溶液として水および/または慣用の有機溶媒を使用した流動床装置において適用することができる。分離層用物質は製薬上受容される水溶性の不活性化化合物またはフィルムコーティングの適用に使用されるポリマー、たとえば糖、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート等の中から選ばれる。分離層の厚さは2 μm 以上であり、小球ベレットの場合、好ましくは4 μm 以上、錠剤の場合、好ましくは10

μm 以上である。

錠剤の場合、コーティングを適用するための他の方法は乾燥コーティング技術によって行うことができる。最初、オメガラズールを含む錠剤は前記したように、圧縮される。この錠剤の周囲に適当な錠剤成形機を用いて1層が圧縮される。外側の分離層は製薬上受容される水溶性か水で急速に分解する錠剤の賦形剤から成っている。分離層は1 μm 以上の厚さを有する。通常、可塑剤、着色剤、色素、二酸化チタン、タルクおよび他の添加剤もまた分離層に含有させることができる。

ゼラチンカプセルの場合、ゼラチンカプセルは自身分離層としての作用をする。

腸溶皮膜層

腸溶皮膜層は慣用のコーティング技術、たとえばパンコーティングまたはポリマーの水および/または適当な有機溶媒の溶液を用いるか、前記ポリマーのラテックスサスペンションを用いた流動床コーティングによって、前記中間被覆を施された核部分に適用される。腸溶皮膜ポリマーとして

は、たとえば、セルロースアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ポリビニルアセテートフタレート、カルボキシメチルエチルセルロース、メタクリル酸/メタクリル酸メチルエステル共重合体、たとえば商品名 Eudragit[®] L 12.5 または Eudragit[®] L 100 (Röhm Pharma) として知られる化合物、または腸溶皮膜として使用される類似化合物が使用される。腸溶皮膜はまた水をベースにしたポリマー分散液、たとえば商品名 Aquateric[®] (PMC Corporation), Eudragit[®] L 100-55 (Röhm Pharma), Coating CE 5142 (BASF) を使用して適用することができる。腸溶皮膜層は任意に、製薬上受容される可塑剤、たとえばセタノール、トリアセチン、クエン酸エステル、たとえば商品名 Citroflex[®] (Pfizer) として知られるもの、フタル酸エステル、コハク酸ジブチル、または類似の可塑剤を含むことができる。可塑剤の量は通常各腸溶皮膜ポリマーに応じて最適な量にすることができ、通常は腸溶皮膜ポリマーの1~20%の範囲である。タルク、着

色剤、色素などの分散剤もまた腸溶皮膜層に含ませることができる。

かくして、本発明による特別な製剤はオメガラズールとアルカリ反応化合物を含む核部分あるいはオメガラズールのアルカリ塩と任意にアルカリ反応化合物を含む核部分からなる。アルカリ反応核部分および/または活性成分(オメガラズール)のアルカリ塩はオメガラズールの安定性を高める。水に懸濁された核部分は腸溶皮膜に使用されるポリマーが丁度溶解する溶液のpHより高いpHを持つ溶液または懸濁液を形成する。核部分は、任意に腸溶皮膜からアルカリ核部分を分離するpH緩衝物質を含む、不活性水溶性のまたは水で急速に分解するコーティングで被覆される。この分離層がないと、胃液に対する抵抗性があまりにも短くなりそして/または投薬形の貯蔵安定性が極端に短くなる。中間被覆された投薬形は最終的にその投薬形を酸媒体に不溶性にするが、中性からアルカリ性の媒体、たとえば小腸の中心部分(溶解が求められる場所)に存在する液体では急速に分解/溶

解する、腸溶皮膜で被覆される。

最終投薬形

最終投薬形は腸溶皮膜を施された錠剤またはカプセルのいずれでもよく、あるいは腸溶皮膜ベレットの場合、硬ゼラチンカプセルまたはサッシュ(Sachets)に分散されたベレット、または錠剤に調製されたベレットでもよい。オメブラゾールを含む最終投薬形(腸溶皮膜錠剤、カプセルまたはベレット)中の水分量は低く、好ましくは1.5重量%以下に保つことが、貯蔵中長期安定性にとって不可欠である。従って、腸溶皮膜ベレットで充填された硬ゼラチンカプセルを含む最終包装は乾燥剤も含んでいるが、それはカプセル内に充填された腸溶皮膜ベレット中の水分量が1.5重量%を超えないレベルに、ゼラチン殻の水分を減らす。

方法

経口投薬形の製造方法は本発明の他の側面である。核部分の形成後、核部分は初めに分離層で、次いで腸溶皮膜層で被覆される。コーティングは上述のように行なわれる。

び/または胃腸細胞保護効果を与える点において特に有利である。それは1日当たり1回から数回投与される。活性物質の代表的な1日当たり投与量は色々であり、種々の要因たとえば患者の個別の要求、投与方法、疾病などによる。一般に、1日当たり投与量はオメブラゾール1~400mgの範囲である。新規経口投薬形を用いたこのような条件の治療方法は本発明の更に他の側面をなすものである。

(実施例)

本発明は以下の実施例で詳細に説明する。

実施例1

色々なマグネシウム化合物の効果を腸溶皮膜錠剤の形で評価した。錠剤核部分は最初第1表に掲げた配合処方に従って公知の技術により作り、続いて第2表に示す分離層と腸溶皮膜層を適用した。

(以下余白)

第1表 錠剤核部分用配合処方 (mg)

処方No	1	2	3	4	5	6	7
オメブラゾール	15.0	15.0	15.0	15.0	15.0	15.0	15.0
ラクトース	134.0	119.0	119.0	119.0	118.8	118.5	119.0
ヒドロキシプロピルセルロース (低置換度)	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
ヒドロキシプロピルセルロース	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
タルク	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
硫酸水素二ナトリウム	-	15.0	-	-	0.2	-	-
ラウリル硫酸ナトリウム	-	-	-	-	-	0.5	-
酸化マグネシウム	-	-	15.0	-	-	-	-
水酸化マグネシウム	-	-	-	15.0	15.0	15.0	-
合成ヒドロタルサイト (Al ₂ O ₃ ·6H ₂ O, CO ₂ ·12H ₂ O)	-	-	-	-	-	-	15.0
計	160.0	160.0	160.0	160.0	160.0	160.0	160.0

第2表 皮膜用配合処方 (mg)

処方No	I	II	III	IV
分離層 (内側) :				
ヒドロキシプロピルセルロース	-	2.0	2.0	2.0
水酸化マグネシウム	-	-	0.3	-
合成ヒドロタルサイト	-	-	-	0.3
分離層 (外側) :				
ヒドロキシプロピルセルロース	-	2.0	2.0	2.0
腸溶皮膜層 :				
ヒドロキシプロピルセルロースフタレート	7.0	7.0	7.0	7.0
セチルアルコール	0.5	0.5	0.5	0.5

かくして得られた錠剤をそのままオープンで所謂促進条件、即ち40℃、75%相対湿度で貯蔵して、外観の経時変化を観察した。このような条件下での6ヶ月の貯蔵は常温での3年間の貯蔵に

相当する。この事はもし医薬品が上記条件で約1週間元のままであるならば、実地の使用にとって充分な高安定性が確保されうることを意味する。

その結果は第3表にまとめて示す。同表から明らかなように、マグネシウム化合物が内側分離層に含まれるとき顕著な安定化効果が達成される。

(以下余白)

第3表 安定化効果 (製剤の外観)

皮膜層／核部分	1	2	3	4	5	6	7
I 開始時	C	A	A	A	A	A	A
60℃: 7日後	E	D	C	C	C	C	D
40℃: 75%相対湿度; 7日後	F	E	B	B	B	B	E
II 開始時	A	A	A	A	A	A	A
60℃: 7日後	E	B	A	A	A	A	C
40℃: 75%相対湿度; 7日後	E	D	A	A	A	A	D
III 開始時	A	A	A	A	A	A	A
60℃: 15日後	B	A	A	A	A	A	A
40℃: 30日後	A	A	A	A	A	A	A
40℃: 75%相対湿度; 15日後	B	A	A	A	A	A	A
IV 開始時	A	A	A	A	A	A	A
60℃: 15日後	B	A	A	A	A	A	A
40℃: 30日後	A	A	A	A	A	A	A
40℃: 75%相対湿度; 15日後	B	A	A	A	A	A	A

表中: A: 白色, B: 褐色がかった白色, C: 薄褐色, D: 明るい褐色, E: 褐色, F: 深褐色

上の表でA (白色) と評価された試料はすべて、割れた表面でも変色を示さなかった。B (褐色がかった白色) と評価された試料は外観の変化を殆ど示さなかったが、割れた表面では変色が少し見られた。

第4表は実施例1 (処方№4-IV) によるオメブラゾール製剤に関する安定度試験の結果を示す。この製剤は室温で、表示した時間、密閉ガラス瓶中で貯蔵した。これは明らかに著しく高い安定度を有する製剤が得られたことを実証する。

第4表 腸溶皮膜オメブラゾール製剤の安定性
(処方№4-IVの錠剤)

貯蔵時間	外観	オメブラゾール含量 (%)
試験開始時	白色	100.0
室温で1年	白色	99.9
室温で2年	白色	100.0

実施例2

中間被覆層なしのペレット

I	マンニトール粉末	16 150 g
	無水ラクトース	800 g
	ヒドロキシプロピルセルロース	600 g
	微結晶セルロース	400 g
II	オメブラゾール	2 000 g
	ラウリル硫酸ナトリウム	50 g
	磷酸水素二ナトリウム	80 g
	蒸留水	4 400 g

乾燥成分 (I) をミキサーで予備混合した。懸濁したオメブラゾールを含む顆粒化液体 (II) を添加し、得られた塊を適当な粘度に湿潤混合した。湿った塊を押出機でプレスし、ペレットに球状化した。ペレットを乾燥し、適当な粒径範囲に分粒した。

中間被覆ペレット

中間被覆層なしのオメブラゾール

ペレット	6 000 g
III ヒドロキシプロピルメチルセルロース	240 g

↳蒸留水 4 800 g

ポリマー溶液(Ⅲ)を中間被覆層なしのベレット上に流動床装置でスプレーした。スプレーガンは流動床の上に置かれた。

腸溶皮膜被覆ベレット

中間被覆ベレット	500 g
IV ↳ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート	57 g
↳セチルアルコール	3 g
↳アセトン	540 g
↳エタノール	231 g

ポリマー溶液(Ⅳ)を流動床装置内で床の上に置いたスプレーガンで中間被覆ベレットの上にスプレーした。水分含有量0.5%に乾燥後、腸溶皮膜ベレットを分粒し、硬ゼラチンカプセルに225mgの量を充填したが、この量はオメブラゾール20mgに相当した。30個のカプセルを乾燥剤と共に密閉容器に詰めた。

実施例3

本実施例では、中間被覆層として種々のポリマー、たとえばヒドロキシプロピルメチルセルロー

ス、調製された。

腸溶皮膜被覆ベレット

中間被覆ベレット	500 g
IV ↳ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート	45 g
↳セチルアルコール	5 g
↳アセトン	219 g
↳エタノール	680 g

腸溶皮膜を施したベレットは実施例2に記載したように調製した。

実施例4

中間被覆層なしのベレット

I ↳マンニトール粉末	1 610 g
↳無水ラクトース	80 g
↳ヒドロキシプロピルセルロース	60 g
↳微結晶セルロース	40 g
II ↳オメブラゾール	200 g
↳Pluronic F68	10 g
↳磷酸水素二ナトリウム	24 g
↳蒸留水	450 g

中間被覆層のないベレットは実施例2に記載し

ス、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコール、ポリビニルアルコールを使用することができることを示す。

中間被覆層なしのベレット

I ↳マンニトール粉末	1 620 g
↳無水ラクトース	80 g
↳ヒドロキシプロピルセルロース	60 g
↳微結晶セルロース	40 g
II ↳オメブラゾール	200 g
↳ラウリル硫酸ナトリウム	1.0 g
↳磷酸水素二ナトリウム	9.3 g
↳蒸留水	515 g

中間被覆層のないベレットは実施例2に記載の通り調製された。

中間被覆ベレット

中間被覆層なしのオメブラゾール ベレット	500 g
III ↳ポリビニルピロリドン	20 g
↳エタノール	400 g

中間被覆ベレットは実施例2に記載した通りに

調製された。

中間被覆ベレット

中間被覆層なしのオメブラゾール ベレット	500 g
III ↳ポリビニルピロリドン	30 g
↳エタノール	400 g

中間被覆ベレットは実施例2に記載した通りに調製された。

腸溶皮膜被覆ベレット

中間被覆ベレット	500 g
IV ↳ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート	45 g
↳セチルアルコール	5 g
↳メチレンクロライド	371 g
↳エタノール	680 g

腸溶皮膜ベレットは実施例2に記載の通りに調製された。

実施例5

本実施例は腸溶皮膜材料として種々のポリマーたとえば、セルロースアセテートフタレート、ポリ(ビニルアセテート/ビニルアルコールフタレ

ート)、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフ
クレート、ポリ(メタクリル酸/メタクリル酸メ
チルエステル)、ポリ(アクリル酸/メタクリル
酸メチルエステル)を使用することができること
を示す。そのポリマーは可塑剤、たとえばポリエ
チレングリコール、トリアセチン、ジメチルポリ
シロキサン、Citroflex[®](商品名)、セチルアルコ
ール、ステアシルアルコール、ジエチルフクレー
トと共に/なしで適用することができる。

腸溶皮膜ベレットもまた水をベースにしたポリ
マー分散液、たとえば Aquateric (商品名: FMC
Corporation), Eudragit[®] L 100-55 (商品名),
Coating CB 5142 (BASF)から製造できる。

中間被覆層なしのベレット

I	ラクトース粉末	277 g
	無水ラクトース	118 g
	ヒドロキシプロピルセルロース	25 g
	コロイド状シリカ	25 g
II	オメブラゾール	50 g
	ラウリル硫酸ナトリウム	5 g

	無水ラクトース	120 g
	ヒドロキシプロピルセルロース	90 g
	微結晶セルロース	60 g
II	ラウリル硫酸ナトリウム	7 g
	蒸留水	650 g

製剤はオメブラゾールナトリウム塩を混合物I
の他の成分と共に添加する以外は実施例2に記載
した通りに調製された。

中間被覆ベレット

	中間被覆層なしのベレット	500 g
III	ヒドロキシプロピルメチルセルロース	20 g
	水酸化アルミニウム/炭酸マグネシウム	4 g
	蒸留水	400 g
	IIIで中間被覆したベレット	500 g
IV	ヒドロキシプロピルメチルセルロース	20 g
	蒸留水	400 g

2つの中間被覆層、IIIとIVは前述したように流
動床装置で連続的に中間被覆なしのベレットに適
用された。

腸溶皮膜被覆ベレット

	磷酸水素ナトリウム	2 g
	磷酸二水素ナトリウム	0.1 g
	蒸留水	170 g

中間被覆なしのベレットは前記と同様にして調
製した。

中間被覆ベレット

中間被覆層なしのベレットは実施例2に記載し
た通りに中間被覆層を施した。

腸溶皮膜被覆ベレット

	中間被覆ベレット	500 g
III	Eudragit L 100	45 g
	ステアシルアルコール	4.5 g
	エタノール	1 320 g

腸溶皮膜ベレットは上記と同様に調製した。

実施例6

オメブラゾールのナトリウム塩の場合の配合処
方

中間被覆層なしのベレット

I	オメブラゾールナトリウム塩	339 g
	マンニトール粉末	2 422 g

	中間被覆ベレット	500 g
V	ヒドロキシプロピルメチルセルロースフクレート	57 g
	セチルアルコール	3 g
	アセトン	540 g
	エタノール	231 g

腸溶皮膜を被覆したベレットの製造は実施例2
に記載した通りに行われた。

実施例7、8

オメブラゾールのマグネシウム塩の場合の配合

処方

中間被覆なしのベレット

		実施例No	
		7	8
I	オメブラゾールのマグネシウム塩	222g	222g
	マンニトール粉末	1 673g	1 473g
	微結晶セルロース	100g	100g
	水酸化マグネシウム	—	200g
II	ラウリル硫酸ナトリウム	5 g	5 g
	蒸留水	500 g	375 g

製剤はオメブラゾールマグネシウム塩を混合物

I の他の成分と共に添加する以外は実施例 2 に記載の通りに作られた。

中間被覆ペレット

実施例 No	
7, 8	
中間被覆層なしのペレット	500 g
III ヒドロキシプロピルメチルセルロース	20 g
蒸留水	400 g

ペレットは実施例 2 に記載した通りに調製された。

腸溶皮膜被覆ペレット

実施例 No	
7, 8	
中間被覆ペレット	500 g
IV ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート	57 g
セチルアルコール	3 g
アセトン	540 g
エタノール	231 g

腸溶皮膜ペレットは実施例 2 に記載した通りに調製された。

成形機で 6 mm バンチを用いて錠剤にした。錠剤の重量は 100 mg であった。

中間被覆コーティング

オメブラゾールを含む錠剤に、穿孔コーティングパン装置を用いて水溶液から約 10 重量%のヒドロキシプロピルメチルセルロースで中間被覆コーティングをした。

オメブラゾールナトリウム塩を含む錠剤に乾燥コーティング技術を用いて中間被覆層をコーティングした。次の成分を含む錠剤顆粒：

無水ラクトース	4 000 g
ポリビニルピロリドン (PVP)	180 g
エタノール 95 %	420 g
ステアリン酸マグネシウム	42 g

を次のようにして製剤した。ラクトースを PVP のエタノール溶液で粒状化し、乾燥した。乾燥後、ステアリン酸マグネシウムを混合した。

粒状塊を実施例 9 の錠剤核部分の周囲にマネステイドライコタ® (Manesty Dry Cota : 商品名) 錠剤成形機を用いて乾燥被覆した。乾燥被覆された

実施例 9、10

錠剤の製造

錠剤核部分

実施例 No	
9, 10	
I	オメブラゾール 400g —
	オメブラゾールナトリウム塩 — 426 g
	(オメブラゾール 400g に相当する)
	無水ラクトース 1 420g 1 409 g
	架橋ポリビニルピロリドン 100g 100 g
	無水炭酸ナトリウム 15g —
II	メチルセルロース 12g 12 g
	蒸留水 200g 200 g
	ステアリン酸マグネシウム 30g 30 g

粉末混合物 I は溶液 II により注意深く均質化し、粒状化された。湿ったその塊を流動層乾燥機で 50 °C の導入空気を用いて 30 分間乾燥した。乾燥混合物は次いで 0.5 mm の孔を有する篩を通過させた。ステアリン酸マグネシウムと混合後、顆粒を錠剤

錠剤の錠剤重量は 475 mg であった。各錠剤はオメブラゾール 20 mg を含んでいた。

腸溶皮膜コーティング

かくして得られた中間被覆された錠剤に同じコーティング溶液を用いて腸溶皮膜を被覆した：

ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート	1 500 g
セチルアルコール	105 g
メチレンクロライド	15 000 g
イソプロパノール	15 000 g
蒸留水	3 150 g

この皮膜は穿孔コーティングパン装置で適用された。錠剤 1 kg につきほぼ 1 kg の量のコーティング溶液を適用した。

比較例

比較例 I、II、III

これら比較例は中間被覆層が存在しない場合には、使用した緩衝塩が腸溶皮膜を施したオメブラゾールペレットの性質に影響を与えることを示す。製品に長期貯蔵期間を得るためには、大量の緩衝剤塩が必要である。同時に、このタイプのペレ

トは耐酸性が劣っている（上記実施例4を参照）。

中間被覆層なしのペレット

		比較例No		
		I	II	III
I	マンニトール粉末	1 610 g	1 610 g	1 610 g
	無水ラクトース	80 g	80 g	80 g
	ヒドロキシプロピルセルロース	60 g	60 g	60 g
	微結晶セルロース	40 g	40 g	40 g
II	オメブラゾール	200 g	200 g	200 g
	Pluronic P68	10 g	10 g	10 g
	磷酸水素二ナトリウム	2 g	8 g	24 g
	蒸留水	450 g	450 g	450 g

中間被覆層なしのペレットは前記実施例2に記載の通りに調製された。

腸溶皮膜被覆ペレット

中間被覆層なしのペレット	500 g
III ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート	45 g
セチルアルコール	5 g
メチレンクロライド	371 g
エタノール	680 g

腸溶皮膜を施したペレットは実施例2に記載したように製剤した。

比較例 V

この配合処方前記実施例8と同じであるが、中間被覆層は使用しなかった。

中間被覆なしのペレット

I	オメブラゾールマグネシウム塩	222 g
	マンニトール粉末	1 473 g
	微結晶セルロース	100 g
	水酸化マグネシウム	200 g
II	ラウリル硫酸ナトリウム	5 g
	蒸留水	375 g

製剤は実施例8に記載した通りに調製された。

腸溶皮膜被覆ペレット

中間被覆層なしのペレット	500 g
III ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート	57 g
セチルアルコール	3 g
アセトン	540 g
エタノール	231 g

ペレットは実施例2に記載した通りに調製した。

腸溶皮膜を施したペレットは前記実施例2に記載の通り調製した。

比較例 IV

この配合処方は前記実施例6と同じであるが、中間被覆層は使用しなかった。

中間被覆層なしのペレット

I	オメブラゾールナトリウム塩	339 g
	マンニトール粉末	2 422 g
	無水ラクトース	120 g
	ヒドロキシプロピルセルロース	90 g
	微結晶セルロース	60 g
II	ラウリル硫酸ナトリウム	7 g
	蒸留水	650 g

製剤は実施例6に記載した通りに調製された。

腸溶皮膜被覆ペレット

中間被覆層なしのペレット	500 g
III ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート	57 g
セチルアルコール	3 g
アセトン	540 g
エタノール	231 g

腸溶皮膜被覆ペレットの性質

前記実施例2～8と比較例1～Vとによる製剤について次の研究を行なった。

耐酸性

配合組成物の耐性を次のようにして調べた。配合組成物を胃液USP（酵素なし）に37℃で（攪拌撹拌棒）100r/minで添加した。2時間後、組成物中の元のままで残っているオメブラゾールの量を測定した。

緩衝溶液での溶解速度

小腸での溶解速度を確かめるために、配合組成物を緩衝溶液に添加した。緩衝溶液37℃、USP溶解装置No.2（攪拌撹拌棒）100r/min、10分または30分後、溶解したオメブラゾールの量を測定した。結果は次の第5表に示す。

（以下余白）

第 5 表

実施例	オメガブラゾール含有量 (mg/g)	耐酸性 2時間後元のオメガブラゾール量 (%)	様々なpHにおいて10分または30分後のオメガブラゾール溶解量 (%)
2	89.2	95	100 6.8 10
3	90	96	91 6.0 10
4	88	89	*)
5	82	93	70 7.5 30
6	81.3	87	93 6.8 10
7	91	95	**)
8	89	98	**)
I	93	97	*)
II	92	94	*)
III	94	58	*)
IV	86.5	4	*)
V	91	93	*)

の2つの部分をそれぞれ2%と5%の水分量に調整した。乾燥剤を含まない密閉容器に詰めた3つの組成物を50℃で1ヶ月間貯蔵した。この後、その包装を開けて、ペレットをオメガブラゾールの量についてHPLCによって分析した。本発明による組成物は当初の値の98.5%のオメガブラゾール含量を有していた。水分2%、5%をそれぞれ有する他の2つの組成物は実質上完全に分解され、元のままのオメガブラゾールはほんの痕跡量を有するにすぎなかった。

考察

第5表に示した結果から、受容できる耐酸性を有するオメガブラゾール含有配合組成物は慣用の腸溶皮膜コーティング技術を用いることによって調製することができる(例えば比較例I、II、V参照)ことが分かる。しかし、比較例I、II、Vによる組成物の貯蔵安定性は、昇温貯蔵温度で短時間貯蔵中(比較例I、II)または腸溶皮膜コーティング工程中(比較例V)に既にオメガブラゾールの分解を示す変色が起こっているため、許容でき

ないことも明らかである。

*) 配合組成物の安定性は乾燥具をも含むガラス瓶内での貯蔵中に調べた。50℃で1ヶ月貯蔵後、実施例4による組成物は外観または物理化学的特性の変化なく、実質的に元のままであった。比較例IとIIによるペレットは分解のために褐色になるが、比較例IIIによるペレットは元の白色のままであった。

**) 実施例7、8による組成物は白色でコーティング工程によって影響を受けなかった。比較例Vによる腸溶皮膜被覆ペレットは、腸溶皮膜コーティングが実施例8による核部分に直接適用された場合、腸溶皮膜コーティング工程中にすでに変色した。

その他の比較テスト

この例は本発明による製剤の湿分が貯蔵安定性に及ぼす効果を証明する。

本発明によるオメガブラゾールペレットの安定性が高水分含有量を有するオメガブラゾールのそれと比較された。オメガブラゾールペレットは本発明により1%の水分量で調製された。同じ組成物の他

ないことも明らかである。

核部分におけるアルカリ物質の量がオメガブラゾールが受容できる貯蔵安定性を有する(比較例III)レベルまで増加させられるか、またはオメガブラゾールのアルカリ反応塩が核部分の調製に使用(比較例IV)されるならば、その場合、本発明の分離層がないと、酸媒体中での耐溶解性は受け入れ難いほど低くなり、活性物質の大部分またはすべてが胃の中で既に分解して、従ってそれは胃酸分泌に何の効果も持たない。

調製が本発明によってたとえば実施例4のように行われるとき、長期貯蔵中良好な安定性のみならず胃液に対する良好な耐性が得られる。これは許容できる耐酸性と許容できる貯蔵安定性のどちらかが達成できるが、両方ともはそうでない比較例I、II、IIIの配合組成物と対照的である。同じ比較は本発明の実施例7と8による配合組成物と、分離層がない比較例Vによる配合組成物との間ですることができる。実施例7と8は緩衝剤、水酸化マグネシウムが実施例8の核部分に含まれてい

た点で異なる。これは実施例7と比較して、実施例8の貯蔵安定性のみならず耐酸性をさらに改善する。

さらに他の比較テストは製剤中における低水分の重要性が大きいことを示す。

かくして、長期貯蔵中良好な安定性と投与後胃に滞留中良好な安定性を与えるオメブラゾールの経口投与用医薬製剤を調製するためには、その製剤は次のようにして作られる：

- (a) オメブラゾールをアルカリ反応化合物と共にまたはオメブラゾールのアルカリ反応塩を所望によりアルカリ反応化合物と共に混合したものを核部分中に入れる。
- (b) 核部分を1層以上の不活性、水溶性か水で急速に分解する層で中間被覆するが、この層はアルカリ反応核を腸溶皮膜と分け隔てる。中間被覆層は任意にpH緩衝剤化合物を含んでもよい。
- (c) 中間被覆された核部分は、任意に可塑剤を含む酸不溶性腸溶皮膜で被覆される。

生物薬剤学的研究

第 6 表

実施例2による硬ゼラチンカプセルとして、および微粉砕オメブラゾールの重炭酸ナトリウム溶液中の懸濁液として、オメブラゾール20mgの1回経口投与量が与えられた後の血漿濃度 ($\mu\text{mol/l}$)。

時間 (分)	カプセル	懸濁液
1 0		0.8 4
2 0		0.9 0
3 0	0.0 3	0.8 4
4 5		0.6 4
6 0	0.2 2	0.4 4
9 0	0.3 6	0.2 4
1 2 0	0.3 9	0.1 3
1 5 0	0.2 9	
1 8 0	0.2 0	0.0 4
2 1 0	0.1 0	
2 4 0	0.0 5	0.0 1
3 0 0	0.0 2	0
3 6 0	0.0 1	
4 2 0	0	

実施例2による硬ゼラチンカプセルが12人の健康な若い男性ボランティアに、次の様に投与された：

実験日の前夜午後10時以降断食した後の朝にボランティアが実験室にやって来た。0時間の血液試料が取られた。実施例2によるオメブラゾールカプセル1個が150mlの水水道と共に投与された。その日のうちにさらに血液試料が取られた。

別の実験において、同じボランティアは、重炭酸ナトリウム水溶液に微粉砕オメブラゾールを懸濁した液の形で20mgのオメブラゾールを投与された。オメブラゾールの胃の中での分解を最小に減らすために、重炭酸ナトリウム溶液がオメブラゾール懸濁液の投与直前と、さらに薬品服用後10分間隔で4回、与えられた。オメブラゾールの血漿中の濃度は高压液体クロマトグラフィーによって分析された(Persson, Lagerström, Grundevik: Scand. J. Gastroenterol. 1985, 20(Suppl.108), 71-77)。平均血漿濃度を第6表に示す。

血漿濃度は異なる時間でピークに達するが、2つの組成物は生物的に等価である。懸濁液と比較したカプセルの平均相対バイオアベイラビリティは $85 \pm 23\%$ (S.D.)であった。この比較は個々の血漿濃度対時間カーブでの総面積に基づいていた。

従って、本発明によるカプセルを調製することによって、同量の超微粉砕活性化化合物を含む懸濁液と同じバイオアベイラビリティを持った製剤を得ることができる。しかしながら、懸濁液を投与するときは、患者にはオメブラゾールの胃内での予備吸収・分解を最小にするために、屢々重炭酸ナトリウムも与えなければならないことに注意すべきである。

特許出願人 吉富製薬株式会社

特許出願人 藤沢薬品工業株式会社

代理人 弁理士 高 島 一



第1頁の続き

⑫発明者	小田	稔	中津市大字湯屋304-24
⑬発明者	大石	直寛	福岡県築上郡新吉富村大字垂水1342-1

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.